

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/043455 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/381, A61P 1/04

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003279

(22) Date de dépôt international :
4 novembre 2003 (04.11.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/13805 5 novembre 2002 (05.11.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : TSOUD-
EROS, Yannis [FR/FR]; 238, boulevard Raspail, F-75014
Paris (FR).

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF THE DISTRONTIUM SALT OF THE ACID 2-[N,N-DI(CARBOXYMETHYL)AMINO]-3-CYANO-4-CAR-
BOXYMETHYL-THIOPHENE-5-CARBOXYLATE FOR THE PRODUCTION OF MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT
OF GASTRO-DUODENAL PAIN

(54) Titre : UTILISATION DU SEL DISTRONTIQUE DE L'ACIDE 2-[N,N-DI(CARBOXYMETHYL)AMINO]-3-CYANO-4-
CARBOXYMETHYL-THIOPHENE-5-CARBOXYLIQUE POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAI-
TEMENT DES DOULEURS GASTRO-DUODENALES

(57) Abstract: The invention relates to the use of the distrontium salt of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-car-
boxymethyl-thiophene-5-carboxylate for the production of medicaments for the treatment of gastro-duodenal pain.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-
cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs
gastro-duodénales.

WO 2004/043455 A1

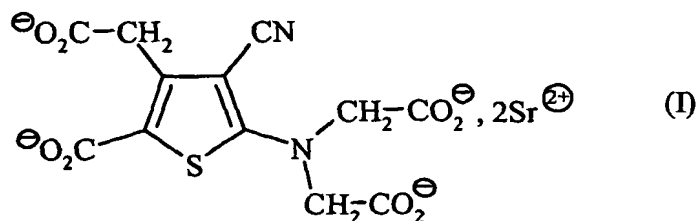
UTILISATION DU SEL DISTRONTIQUE
DE L'ACIDE 2-[N,N-DI(CARBOXYMETHYL)AMINO]-3-CYANO-4-
CARBOXYMETHYL-THIOPHENE-5-CARBOXYLIQUE
POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DES
DOULEURS GASTRO-DUODENALES

La présente invention concerne l'utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique a été décrit dans le brevet EP 0 415 850. Ses propriétés anti-ostéoporotiques permettent son utilisation des maladies osseuses comme l'ostéoporose. Il peut également être utilisé dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique possède d'autre part des propriétés antiarthrosiques qui le rendent utile dans le traitement de l'arthrose comme décrit dans le brevet EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement découvert que le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique de formule (I) ainsi que ses hydrates possède des propriétés gastroprotectrices permettant son utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales :



- 2 -

En effet, il a été montré dans une étude clinique que le composé de formule (I) dénommé également ranélate de strontium permettait d'améliorer significativement les douleurs gastriques.

5 Ce résultat est d'autant plus surprenant que lors d'une étude in vivo réalisée avec un autre sel de strontium (le chlorure de strontium), il a été observé que le chlorure de strontium provoquait chez des animaux traités des lésions superficielles hémorragiques très rapidement.

L'homme du métier n'aurait ainsi sans doute pas imaginé qu'un autre sel de strontium, en l'occurrence le ranélate de strontium permettrait d'obtenir l'effet inverse.

10 Ces résultats tout à fait surprenants permettent donc d'envisager l'utilisation du ranélate de strontium et de ses hydrates pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des douleurs gastro-duodénales et notamment des gastrites et des duodénites et de toutes les inflammations de la muqueuse de l'estomac qu'elles soient aiguës ou chroniques.

15 Les gastrites et duodénites correspondent à des états d'irritation de la muqueuse digestive qui s'accompagnent de douleurs abdominales quotidiennes rythmées par les repas. Elles sont aggravées par différents types d'aliments ou de boissons alcoolisées. Elles peuvent précéder la survenue d'ulcères. Elles justifient l'administration de traitements divers pour
20 protéger la muqueuse, ou diminuer la sécrétion acide.

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques,
25 etc...

Outre le ranélate de strontium et ses hydrates éventuellement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules

choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 25 mg et 6 g de ranélate de strontium par 24 heures, par exemple entre 100 mg et 4 g de produit par 24 heures.

De manière préférentielle, la dose journalière de ranélate de strontium sera de 2 g par jour.

Etude clinique :

Cette étude a été réalisée sur 1649 patients. 719 ont été traités par le ranélate de strontium, 723 ont été traités par un placebo. La durée de traitement a été de 1101 ± 321 jours. La dose administrée de ranélate de strontium a été de 2 g/jour.

Il a été observé après traitement que les douleurs gastriques ont été significativement diminuées sur le groupe de patients traités par le ranélate de strontium (au moins 30%) comparativement au groupe de patients traités par le placebo.

REVENDICATIONS

- 1-** Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique ou de ses hydrates pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des douleurs gastro-duodénales.
- 5 **2-** Utilisation selon la revendication caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des gastrites.
- 3-** Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des duodénites.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/381 A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 866 168 A (BRETON LIONEL ET AL) 2 February 1999 (1999-02-02) column 1, line 23-50 column 2, line 15-30, 33-41, 65-67 column 3, line 9-13 ---	1-3
Y	US 6 146 636 A (BRETON LIONEL ET AL) 14 November 2000 (2000-11-14) column 1, line 35-62 column 8, line 57-67 column 9, line 47 -column 10, line 26 ---	1-3
A	US 2002/055535 A1 (LEUNG EDWARD) 9 May 2002 (2002-05-09) page 1, paragraph 2 page 2, paragraph 20 page 8, paragraph 83 ---	1-3
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2004

Date of mailing of the international search report

16/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03279

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 415 850 B (ADIR) 6 March 1991 (1991-03-06) cited in the application page 2, line 1-16 page 3, line 5-9 -----	1-3
A	EP 0 813 869 A (ADIR) 29 December 1997 (1997-12-29) cited in the application page 2, line 1,2,10-12,32,33 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/FR 03/03279

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5866168	A	02-02-1999	FR 2740341 A1	30-04-1997
			AT 198276 T	15-01-2001
			CA 2188688 A1	27-04-1997
			DE 69611343 D1	01-02-2001
			DE 69611343 T2	26-04-2001
			EP 0775492 A1	28-05-1997
			ES 2155179 T3	01-05-2001
			JP 9169657 A	30-06-1997
			NO 964515 A	28-04-1997
US 6146636	A	14-11-2000	FR 2768621 A1	26-03-1999
			CA 2245125 A1	22-03-1999
			EP 0906752 A1	07-04-1999
			JP 3186709 B2	11-07-2001
			JP 11180879 A	06-07-1999
US 2002055535	A1	09-05-2002	US 6248774 B1	19-06-2001
EP 0415850	B	06-03-1991	FR 2651497 A1	08-03-1991
			AT 100093 T	15-01-1994
			AU 624022 B2	28-05-1992
			AU 6203390 A	07-03-1991
			CA 2024419 A1	02-03-1991
			DE 69005950 D1	24-02-1994
			DE 69005950 T2	21-07-1994
			DK 415850 T3	21-03-1994
			EP 0415850 A1	06-03-1991
			ES 2062450 T3	16-12-1994
			HK 57097 A	09-05-1997
			IE 903162 A1	13-03-1991
			JP 1959183 C	10-08-1995
			JP 3169876 A	23-07-1991
			JP 6092386 B	16-11-1994
			NZ 234770 A	26-11-1991
			OA 9463 A	15-11-1992
			PT 95184 A ,B	22-05-1991
			US 5128367 A	07-07-1992
			ZA 9006716 A	26-06-1991
EP 0813869	A	29-12-1997	FR 2749759 A1	19-12-1997
			AT 233558 T	15-03-2003
			AU 711950 B2	28-10-1999
			AU 2490297 A	08-01-1998
			BR 9703603 A	01-09-1998
			CA 2206837 A1	17-12-1997
			CN 1179944 A ,C	29-04-1998
			DE 69719408 D1	10-04-2003
			DE 69719408 T2	24-12-2003
			DK 813869 T3	02-06-2003
			EP 0813869 A1	29-12-1997
			ES 2193337 T3	01-11-2003
			HU 9701059 A2	02-03-1998
			JP 10059852 A	03-03-1998
			NO 972764 A	18-12-1997
			NZ 328106 A	27-04-2001
			US 5856356 A	05-01-1999
			ZA 9705323 A	14-01-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03279

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/381 A61P1/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 866 168 A (BRETON LIONEL ET AL) 2 février 1999 (1999-02-02) colonne 1, ligne 23-50 colonne 2, ligne 15-30, 33-41, 65-67 colonne 3, ligne 9-13 ---	1-3
Y	US 6 146 636 A (BRETON LIONEL ET AL) 14 novembre 2000 (2000-11-14) colonne 1, ligne 35-62 colonne 8, ligne 57-67 colonne 9, ligne 47 -colonne 10, ligne 26 ---	1-3
A	US 2002/055535 A1 (LEUNG EDWARD) 9 mai 2002 (2002-05-09) page 1, alinéa 2 page 2, alinéa 20 page 8, alinéa 83 --- -/--	1-3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Houyvet, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03279

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 415 850 B (ADIR) 6 mars 1991 (1991-03-06) cité dans la demande page 2, ligne 1-16 page 3, ligne 5-9	1-3
A	EP 0 813 869 A (ADIR) 29 décembre 1997 (1997-12-29) cité dans la demande page 2, ligne 1,2,10-12,32,33	1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 03/03279

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5866168	A	02-02-1999	FR 2740341 A1 AT 198276 T CA 2188688 A1 DE 69611343 D1 DE 69611343 T2 EP 0775492 A1 ES 2155179 T3 JP 9169657 A NO 964515 A	30-04-1997 15-01-2001 27-04-1997 01-02-2001 26-04-2001 28-05-1997 01-05-2001 30-06-1997 28-04-1997
US 6146636	A	14-11-2000	FR 2768621 A1 CA 2245125 A1 EP 0906752 A1 JP 3186709 B2 JP 11180879 A	26-03-1999 22-03-1999 07-04-1999 11-07-2001 06-07-1999
US 2002055535	A1	09-05-2002	US 6248774 B1	19-06-2001
EP 0415850	B	06-03-1991	FR 2651497 A1 AT 100093 T AU 624022 B2 AU 6203390 A CA 2024419 A1 DE 69005950 D1 DE 69005950 T2 DK 415850 T3 EP 0415850 A1 ES 2062450 T3 HK 57097 A IE 903162 A1 JP 1959183 C JP 3169876 A JP 6092386 B NZ 234770 A OA 9463 A PT 95184 A , B US 5128367 A ZA 9006716 A	08-03-1991 15-01-1994 28-05-1992 07-03-1991 02-03-1991 24-02-1994 21-07-1994 21-03-1994 06-03-1991 16-12-1994 09-05-1997 13-03-1991 10-08-1995 23-07-1991 16-11-1994 26-11-1991 15-11-1992 22-05-1991 07-07-1992 26-06-1991
EP 0813869	A	29-12-1997	FR 2749759 A1 AT 233558 T AU 711950 B2 AU 2490297 A BR 9703603 A CA 2206837 A1 CN 1179944 A , C DE 69719408 D1 DE 69719408 T2 DK 813869 T3 EP 0813869 A1 ES 2193337 T3 HU 9701059 A2 JP 10059852 A NO 972764 A NZ 328106 A US 5856356 A ZA 9705323 A	19-12-1997 15-03-2003 28-10-1999 08-01-1998 01-09-1998 17-12-1997 29-04-1998 10-04-2003 24-12-2003 02-06-2003 29-12-1997 01-11-2003 02-03-1998 03-03-1998 18-12-1997 27-04-2001 05-01-1999 14-01-1998

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

(Rapport rationalisé d'après le communiqué du président de l'OEB publié au JO 11/2004) PO PCT

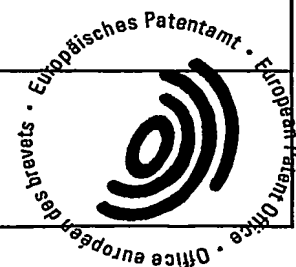
RECEIVED

31 AUG 2004

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 12911-GASTRIC	POUR SUITE À DONNER Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR03/03279	Date du dépôt international (Jour/mois/année) 04/11/2003	Date de priorité (jour/mois/année) 05/11/2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB <p style="text-align: center;">A61K31/381</p>		
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce **RAPPORT** comprend 2 feuilles, y comprise la présente feuille de couverture.
☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
 Ces annexes comprennent feuilles.
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☐ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 19/05/2004	Date d'achèvement du présent rapport 25/08/2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international <div style="display: flex; align-items: center;"> <div> Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 </div> </div>	Fonctionnaire autorisé SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Base du rapport

Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur la demande telle que déposée initialement.

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2.a (ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré que l'invention telle que revendiquée dans l'une au moins des revendications ne semble pas répondre aux critères énoncés à l'article 33.1 PCT, c'est-à-dire qu'elle ne semble pas être nouvelle ou impliquer une activité inventive (voir rapport de recherche internationale, en particulier les documents cités X et/ou Y et les références des revendications correspondantes).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/003279



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 12911-GASTRIC	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/003279	International filing date (day/month/year) 04 novembre 2003 (04.11.2003)	Priority date (day/month/year) 05 novembre 2002 (05.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/381		
Applicant LES LABORATOIRES SERVIER et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 mai 2004 (19.05.2004)	Date of completion of this report 25 August 2004 (25.08.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR2003/003279

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the Request and Specification as filed of International Patent Application No. PCT/FR2003/003279.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 21st DAY OF FEBRUARY 2005

A. P. Brown

A P BROWN

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 12911-GASTRIC

Box No. I TITLE OF INVENTION		Use of the distrontium salt of 2-(N,N-DI(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-thiophene-5-carboxylic acid in obtaining medicaments intended for the treatment of gastro-duodenal pain	
Box No. II APPLICANT		<input type="checkbox"/> This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		Telephone No. 01.55.72.60.00	
LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		Facsimile No. 01.55.72.72.13	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: FR		State (that is, country) of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of:		<input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is:	
TSOUDEROS, Yannis 238, boulevard Raspail 75014 PARIS FRANCE		<input type="checkbox"/> applicant only	
		<input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor	
		<input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: FR		State (that is, country) of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of:		<input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
<input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.			
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE			
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:		<input type="checkbox"/> agent <input checked="" type="checkbox"/> common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		Telephone No. 01.55.72.60.00	
LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		Facsimile No. Q1.55.72.72.13	
		Teleprinter No.	
		Agent's registration No. with the Office	
<input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.			

Box No. V DESIGNATION OF STATES*Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)
- ☒ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)

National Patent (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*):

- | | | |
|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> OM Oman |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> PG Papua New Guinea |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> PH Philippines |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> IN India | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> SC Seychelles |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | <input checked="" type="checkbox"/> SY Syrian Arab Republic |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO Colombia | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg | <input checked="" type="checkbox"/> TN Tunisia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova | |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar | <input checked="" type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algeria | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC Ecuador | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico | |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland | <input checked="" type="checkbox"/> NI Nicaragua | <input checked="" type="checkbox"/> VC Saint Vincent and the Grenadines |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand | <input checked="" type="checkbox"/> YU Serbia and Montenegro |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | | <input checked="" type="checkbox"/> ZM Zambia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐ ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (*Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.*)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 5 November 2002 (05/11/02)	02. 13805	FR		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items
 ☒ item (1)
 ☐ item (2)
 ☐ item (3)
 ☐ item (4)
 ☐ item (5)
 ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

13/08/03

Number

FA 630001

Country (or regional Office)

FRANCE

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) in paper form, the following number of sheets:	1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet	:
request (including declaration sheets) : 4	2. <input checked="" type="checkbox"/> original separate power of attorney	:
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 3	3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney	:
claims : 1	4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
abstract : 1	5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature	:
drawings :	6. <input checked="" type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
Sub-total number of sheets : 9	7. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language):	:
sequence listing :	8. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
tables related thereto :	9. <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	:
Total number of sheets : 9	(ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :	:
(b) <input type="checkbox"/> only in computer readable form (Section 801(a)(i))	(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :	:
(i) <input type="checkbox"/> sequence listing	10. <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto	(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :	:
(c) <input type="checkbox"/> also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	(ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :	:
(i) <input type="checkbox"/> sequence listing	(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :	:
(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto	11. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Search Report	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
<input type="checkbox"/> sequence listing:		
<input type="checkbox"/> tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: French	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

(signature)

Odile OSTERMANN
authorised signatory LES LABORATOIRES SERVIER

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau: